

平成23年9月

福井毅顕 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一
副主査 神 崎 晋
同 村 脇 義 和

主論文

The effects of olmesartan and alfacalcidol on renoprotection and klotho gene expression in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats

(5/6腎摘高血圧ラットでのオルメサルタンとアルファカルシドールの腎保護効果および klotho遺伝子発現への影響)

(著者：福井毅顕、宗村千潮、前田佐登子、石田千尋、村脇義和)

平成23年 Yonago Acta medica 54巻 49頁～58頁

参考論文

1. Combination therapy with olmesartan and temocapril ameliorates renal damage and upregulates the klotho gene in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats

(5/6腎摘高血圧ラットでの、オルメサルタンとテモカプリルの併用療法は腎不全の進行を抑制し、klotho遺伝子の発現を増強する)

(著者：前田佐登子、宗村千潮、福井毅顕、石田千尋、村脇義和)

平成21年 Yonago Acta medica 52巻 27頁～36頁

学 位 論 文 要 旨

The effects of olmesartan and alfacalcidol on renoprotection and klotho gene expression in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats

(5/6腎摘高血圧ラットでのオルメサルタンとアルファカルシドールの腎保護効果および klotho遺伝子発現への影響)

近年、慢性腎不全では加齢に関係しているklotho遺伝子発現が低下することが知られている。著者らは先にレニン - アンジオテンシン系抑制薬が、腎不全ラットモデルで低下したklotho遺伝子の発現を改善させることを報告した。更に最近では、慢性腎不全患者へビタミンD製剤を投与すると生存率が改善することが報告されている。著者らはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) であるオルメサルタンと活性化ビタミンD製剤であるアルファカルシドールを使用し、慢性腎不全ラットモデルにおける腎保護効果とklotho遺伝子発現への影響を検討した。

方 法

自然発症高血圧ラット雄を用いて左腎を2/3切除後、右腎を全摘して5/6腎摘出ラットを作成した。無処置群を5/6腎摘群 (8匹) として、アルファカルシドール群 (5/6腎摘+アルファカルシドール 0.2 μ g/kg/日 ; 8匹)、オルメサルタン群 (5/6腎摘+オルメサルタン 15 mg/kg/日 ; 8匹)、アルファカルシドール+オルメサルタン併用群 (5/6腎摘+アルファカルシドール 0.2 μ g/kg/日+オルメサルタン 15 mg/kg/日 ; 8匹) の4群に割り当て、毎日1回・12週間薬剤を経口投与した。また4週ごとに体重、血圧、尿量、尿蛋白/Cr比を計測した。12週間の収縮期血圧・尿蛋白の推移および12週後の血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、カルシウム、リン、1,25 (OH) $_2$ ビタミンD $_3$ 、血清fibroblast growth factor (FGF) 23を測定すると共に、腎組織標本の作成と腎組織中のtransforming growth factor (TGF) - β mRNA、klotho mRNA発現量を測定し各群間で比較検討を行った。

結 果

収縮期血圧は5/6腎摘群で進行性に上昇したが、アルファカルシドール群とオルメサルタン群では上昇が抑制され、併用群では明らかな低下を認めた。尿蛋白/Cr比は、5/6腎摘群と比較していずれの投薬群でも減少した。12週後の尿蛋白/Cr比は、併用群で5/6腎摘群だ

けでなく各単独治療群と比較しても有意に減少していた。血清Cr値は、いずれの投薬群とも改善を認め、併用群ではCr改善効果がより顕著であった。クレアチニンクリアランスは、併用群で5/6腎摘群と比較して有意に改善した。血清Ca、1, 25 (OH) 2ビタミンD3、FGF23は、アルファカルシドールが投与されている群で有意に高値であった。血清リンは各グループ間で有意差がなかった。摘出腎組織での糸球体硬化度はいずれの投薬群も、5/6腎摘群と比べて有意に改善を認めた。特に併用群ではその改善が顕著であった。腎組織でのTGF- β mRNAは5/6腎摘群で高値であり、アルファカルシドール群および併用群で有意に低下していた。klotho mRNAは5/6腎摘群、アルファカルシドール群と比較して併用群で有意に発現抑制が少なかった。

考 察

本研究において5/6腎摘群と比較して投薬群全てで蛋白尿減少や、糸球体硬化度の改善等から腎障害の改善を認めた。オルメサルタン群における腎保護効果は以前より報告されている。今回の研究ではアルファカルシドール投与群でも腎保護効果を認めた。この理由として、アルファカルシドール自体が降圧効果を有する事が挙げられる。実際、血清1, 25 (OH) 2ビタミンD3が高値であれば、血圧が低下するとの報告がある。活性化ビタミンDの降圧機序については明確にはされていないが、活性化ビタミンDが腎局所でのレニン発現を抑制する可能性が示されている。また活性化ビタミンDがARBと同様にklotho mRNAの発現を増加することが報告されているが、klotho蛋白自体も酸化ストレス抑制効果やTGF- β の抑制効果を有しており腎保護に寄与していることが示唆された。併用群においては、降圧効果は顕著であり、蛋白尿減少効果、腎組織の改善効果も強かった。5/6腎摘群と比較しklotho mRNAの発現減少の抑制も有意であった。腎不全の進行とともに上昇するとされている血清FGF23が、今回の研究ではアルファカルシドールが投与されている群で高値あり、腎不全との関連は認められなかった。

結 論

オルメサルタン投与およびアルファカルシドール投与は血圧上昇抑制効果を有し、腎保護効果を認めた。さらにアルファカルシドールとオルメサルタンの併用では強力な降圧効果を認め、腎保護効果とともに、klotho mRNAの発現低下を著明に改善した。